Aus dem Hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten

Experimentelle Untersuchungen über „Dysentulin“

(Ein neues Desinfektionsmittel und Spezifikum in der Behandlung der Amöbenuhr).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster i. Westf.

verfaßt und vorgelegt von

Hanns Hardt
approb. Zahnarzt
aus Cloppenburg i. Oldenb.

1935

Druck der Regensbergschen Buchdruckerei, Münster i. W.

Dekan u. Referent: Prof. Dr. K. W. Jötten.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Aus der Fülle desinfektorischer Maßnahmen ist die Desinfektion des Organismusses für eine kausale Therapie, die sowohl dem Patienten Heilung bringen als die Krankheitskeimausscheidung aufheben würde, das erstrebenswerteste Ziel. Um von Desinfektion zu sprechen, ist es nicht erforderlich, an einem mit Krankheitserregern behafteten Organismus alle Keime abzutöten. Aufgabe und Zweck einer erfolgreich angewandten inneren Desinfektion muß es in erster Linie sein, die infektiösen Keime in einen irreparablen Zustand der Avirulenz zu versetzen; dabei ist es gleichgültig, ob nach dieser Maßnahme noch lebensfähige Keime von nicht infektiösen Bakterienarten vorhanden sind. Eine vollständige Abtötung der Infektionserreger ist demnach nicht unbedingt erforderlich, sondern schon eine Entwicklungshemmung der Bakterienzelle und eine Abschwächung ihrer giftigen Elemente würde ausreichend sein, damit der infizierte Organismus kraft seiner ihm zu Gebote stehenden Schutzkräfte der Krankheitserreger Herr wird. Einer ätiotropen Therapie im Sinne einer Desinfektion des Organismus stehen jedoch erhebliche Widerstände von Seiten des Organismus und der zu verwendenden Desinfektionsmittel entgegen, die es erklären, daß sich so manche Infektionskrankheiten kaum durch chemotherapeutische Maßnahmen beeinflußbar zeigen. Der Grund für die geringe Zugänglichkeit bakterieller Erkrankungen durch Desinfektionsmittel liegt in erster Linie darin, daß im Vergleich mit der Körperzelle die Bakterien gegenüber Zellgiften eine meist größere Resistenz haben. Die meisten bakteriziden Mittel sind chemisch sehr reaktionsfähige Stoffe, die durch das Eiweiß des Blutserums und der Gewebe gebunden werden, und die die Zellen des Wirtsorganismus schädigen. Aber selbst wenn die Giftigkeit des Desinfiziens eine Verwendung in corpore zuließe, und die Wirkung durch die Anwesenheit von Serum nicht in nennenswerter Weise herabgesetzt würde, ist noch keine Bürgschaft für die Wirkung des Desinfiziens innerhalb des Organismus gegeben. Im Organismus muß das desinfizierende Agens nicht nur in einem eiweißhaltigem Medium auf die Bakterienzelle einwirken, sondern es muß in einem Gewirr von Zellen, die selbst ein großes Bindungsvermögen besitzen, sein Medium suchen und zwar unter der steten Kontrolle mancher Organe, die dauernd bestrebt sind, körperfremde Stoffe zu entfernen oder chemisch zu verändern.

Leider ist der Anwendung durch Einführung von keimtötenden Mitteln in den Organismus bis heute nur bei einer speziellen Klasse von Erkrankungen ein voller Erfolg beschieden. Derartig ätiotrop wirkende Mittel haben sich bis jetzt nur bei Erkrankungen durch Protozoen wirksam gezeigt: z. B. bei der Malaria durch Chininpräparate, bei der Schlafkrankheit in Form des Germanins und zuletzt bei Lues, Rekurrenz-Erkrankungen durch Salvarsanbehandlung und von den bakteriellen Erkrankungen noch die Pneumonie durch Chininderivate (Morgenroth). In der Behandlung der Protozoen-Erkrankungen weist ferner die Therapie der Amöbenuhr wohl die größte Zahl an wirksamen Desinfektionsmitteln auf. Als Mittel der Wahl steht zur Verfügung einmal das Emetin, dann das Rivanol und Storvasol und zuletzt das Yatren 105 von besonders hohem therapeutischem Wert.

Die in der Litaratur in großer Zahl beschriebene Behandlung der Amöbenuhr mit Emetin und Yatren werden in den meisten Fällen als überraschende Erfolge bezeichnet. Von gleich günstigen Ergebnissen im Laboratoriumsversuch berichten z. B. Koifoid und Wagner, die feststellten, daß schon eine 0,1% Yatrenlösung die Histolytika-Kulturen in 24 Std. abtötet. Vogel dagegen berichtet, daß schon in 5 Std. die Amöba histolytica durch eine 0,1% Yatrenlösung abgetötet wird. Vom Emetin genügte schon eine 0,01% Lösung, um den gleichen Effekt zu erzielen. Im Gegensatz hierzu stehen die Untersuchungen von Postumus, der die verschiedenen Desinfektionsmittel in wechselnden Verdünnungen auf Kulturen von sogenannten „wilden" apathogenen Amöben einwirken ließ, und feststellte, daß von allen untersuchten Desinfektionsmitteln das Yatren den geringsten Einfluß ausübte. Von einem guten Effekt nach Yatren-Behandlung an apathogenen Amöbenstämmen, speziell mit der Entamöba coli, Jodamöba, Endolimax nana, berichten: Mariano, Castex, Kessel, Willner.

In neuester Zeit ist nun der ärztlichen Praxis ein neues ätiotrop-wirkendes Spezifikum im Kampf gegen die Amöben-Ruhr und ähnliche Darmerkrankungen wie Colitis mucosa, ulcerosa und zugleich ein Antiseptikum für den Chirurgen, Dermatologen und Gynäkologen in die Hand gegeben. Das Präparat wird unter dem Namen „Dysentulin" von der Firma Dr. Meyer-Carstens Hamburg auf den Markt gebracht. Nach Mitteilung führender Kliniken und Ärzte: Apfelstaedt, Fussek und Wehrle-Liberia, Bethelmission Bielefeld, Deutsches Krankenhaus Buenos Aires,

hat es sich als ein Mittel von guter Verträglichkeit und fehlender Toxizität erwiesen. Seine Wirkung soll sich in raschem Aufhören der klinischen Erscheinungen wie Blut- und Schleimausscheidung im Stuhl, sowie subjektiver Beschwerden: Leibschmerzen, Tenesmen und Abgeschlagenheit äußern.

Dysentulin ist seiner chemischen Zusammensetzung nach, nach Angabe der Firma, ein Derivat des Chinolins und zwar eine Jodoxychinolinsulfosäure-Verbindung mit einem in fester molekularer Bindung befindlichem Jodgehalt von ca. 25%. Dem Dysentulin in seiner chemischen Struktur gleichzusetzen ist das Yatren, welches gleichfalls aus Jodoxychinolinsulfosäure besteht, nur mit einem Jodgehalt von ca. 30%. Demnach scheint sich das Dysentulin nur als eine Nachahmung des Yatrens 105 vorzustellen.

Dysentulin ist ein gelbes Pulver. In heißem Wasser löst es sich zu einer gelb-roten Flüssigkeit. Es zersetzt sich erst beim Kochen der Lösung unter Abspaltung von freiem Jod. Das Yatren zeigt in allem gleiche Eigenschaften. Die für das Yatren von Kessler nachgewiesene Jodspaltung liegt erst bei 230° Cel. und führt so praktisch niemals zum Jodismus. Nach eigenen Versuchen vertrug das Dysentulin eine Temperatur von 200° Cel., ohne dabei seine desinfizierende Kraft zu verlieren, noch war eine Jodspaltung wahrzunehmen. Sowohl das Yatren wie das Dysentulin ergeben mit Eisensalzen in Lösung eine grüne Färbung, die zu ihrem Nachweis bei der Ausscheidung durch den Harn benutzt wird. Dysentulin ist ferner geruchlos, ungiftig, und frei von jeder ätzenden, eiweißfällenden Komponente.

Aufgabe meiner Untersuchungen soll sein, das Dysentulin auf seine Desinfektionskraft und -Wirkung unter den einfachsten Verhältnissen zu studieren. Die Zahl der Versuchsanordnungen sind in der bakteriologischen Untersuchungsmethodik eine außerordentlich große. Mit Rücksicht auf die Art der Behandlung der Bakterien bei Desinfektionsprüfungen sind in der Hauptsache zwei Methoden zu unterscheiden, einmal die Einwirkung des Mittels auf Suspensionen von Bakterien oder die Suspensionsmethode, zum anderen die Einwirkung auf Keime, die an der Oberfläche fester Stoffe sich befinden oder die Keimträgermethode. Beide Verfahren sollen hier zur Anwendung kommen. Außerdem wurde der desinfizierende Wert des zur Untersuchung stehenden „Dysentulin“ mit zwei bekannten Desinfizientien: Carbolsäure und Sublimat verglichen, um einen vergleichenden Masstab an den Wirkungsgrad des Dysentulins

legen zu können. Weiter machte die Verschiedenartigkeit der einzelnen Bakterienarten in ihrer Rasse und Resistenz es notwendig, daß die Desinfektionsversuche nicht nur an einer Bakterienart durchgeführt wurden. Es wurden zu diesem Zwecke verwandt:

I. aus der vegetativen Gruppe: Staphylokokken, Coli, Typhus und Diphtheriebazillen;

II. aus der sporenbildenden Gruppe: der Heubazillus, und von den sporentragenden Anaerobiern: Gasbrand, Rauschbrand und Bazillus des malignen Oedems;

III. aus der Gruppe der Protozoen: Apathogene Amöben.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen haben naturgemäß für das zu untersuchende Antiseptikum und Spezifikum nur eine beschränkte Gültigkeit, da sich alle angewandten Versuche nur auf Beobachtungen außerhalb des Körpers stützen. Eine Bürgschaft für die Wirkung des Desinfiziens innerhalb des Organismus ist damit nicht gegeben; denn alle Versuche und Ergebnisse im Reagenzglas werden sich auch beim möglichst genauen Kopieren der Verhältnisse im Organismus nie mit den Wirkungen im Organismus selbst decken. Abgesehen noch von einer Reihe labiler Faktoren, die dem Vitro-Versuch anhaften, und ihn ungünstig beeinflussen, wie z. B. die Verschiedenartigkeit der Resistenz der Keime, der Dichte der Suspension, vom Einfluß des Lösungsmittels, der Abhängigkeit von der Temperatur und der Anwesenheit von Beimengungen wie Fette, Eiweiß, Salze. Die Beurteilung des Reagenzglasversuches ist daher manchmal nach einer zu guten, manchmal nach einer zu schlechten Seite hin verschoben. Trotzdem glaube ich, daß die angestellten Versuche dieser Art manchen praktischen Fingerzeig über die therapeutischen Erfolgsmöglichkeiten eines Desinfiziens geben, und deshalb bleibt diese Art der bakteriologischen Untersuchungsmethode in praktischer wie theoretischer Hinsicht ein nützlicher Hinweis.

Bei Untersuchungen über den desinfektorischen Wert chemischer Substanzen müssen 2 Grade in der Intensität der Schädigung der Mikroorganismen durch das betreffende Desinfiziens unterschieden werden. Einmal kann der Grad der Schädigung nur so gering sein, daß die Keime in ihrer Entwicklung gehemmt und in ihrer Vermehrung gehindert werden, solange sie eben unter dem Einfluß des desinfektorischen Agens stehen, nach Entfernung des Desinfiziens aber ihre sonstigen Lebenstätigkeiten wieder entfalten. Wir bezeichnen dies als eine einfache Entwicklungshemmung. Anders verhält es sich dagegen, wenn die einwirkende Schädigung auf die

Zelle eine solche Steigerung an Zeit und Konzentration erfährt, sodaß eine vollständige Abtötung, der Zelltod eintritt, und es durch Schaffung optimalster Bedingungen nicht gelingt, die Keime zu neuem Leben zu bringen. Wir sprechen dann von erfolgter Desinfektion. Für die Beurteilung des praktischen Wertes eines Desinfiziens ist die Entwicklungshemmung naturgemäß nicht so günstig, weil der entwicklungshemmende Wert nur abhängig ist von der Konzentration der Lösung; der keimtötende Wert dagegen ist nicht nur von der Konzentration, sondern auch von der Zeitdauer der Einwirkung abhängig. Es wird deshalb im folgenden vor allen Dingen der desinfizierende Wert das Wort haben.

Eigene Versuche.

Zur Technik der Suspensionsmethode.

Nachdem gute Vorkulturen für die verschiedenen Testbakterien geschaffen waren, wurde eine wässrige Aufschwemmung der Keime hergestellt. Es wurde dabei auf 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung stets die gleiche Menge von 5 Oesen der zu untersuchenden Bakterienart gegeben und fein in der Lösung zerrieben. Von dieser Bakterien-Suspension wurden je 2 Oesen in 10 ccm der jeweils entsprechenden Verdünnung des Desinfiziens gegeben. Für gutes Durchmischen wurde durch kräftiges Schütteln gesorgt. Nach verschiedenen aus den folgenden Tabellen zu entnehmenden Zeiten wurden dann 2 Oesen der keimhaltigen Desinfektionslösung in das flüssige Nährmedium übertragen. Die mit dieser keimhaltigen Desinfektionslösung beschickten Bouillonröhrchen wurden darauf in den Brutschrank gegeben und bei einer Temperatur von 37° Cel. 48 Stunden darin belassen. Wo nach dieser Zeit keine gut sichtbare Trübung der Bouillon speziell an der Wachstumsgrenze wahrzunehmen war, wurden zur Sicherheit Ausstriche auf den für die verwandten Bakterien optimalen Nährboden angelegt. Bevor auf die speziellen Untersuchungsergebnisse eingegangen werden soll, sei erwähnt, daß alle Versuche doppelt ausgeführt und unter gleichen Bedingungen getätigt wurden. Als erste wurde die vegetative Gruppe der Bakterien nach der Suspensionsmethode untersucht. An Hand der nun folgenden Tabellen sei der Wirkungswert sowohl des Dysentulins, sowie der Carbolsäure und des Sublimats illustriert.

Tabelle 1

Dysentulin im Suspensionsversuch mit Staphylokokken.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,1	+	+	+	+	+	+	+	
0,25	+	+	+	+	+	+	+	
0,5	+	+	+	+	+	+	—	
1	+	+	+	+	+	—	—	
2	+	+	—	—	—	—	—	
3	+	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 2

Carbolsäure im Suspensionsversuch mit Staphylokokken.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,1	+	+	+	+	+	+	+	
0,25	+	+	+	+	+	+	+	
0,5	+	+	+	+	+	+	+	
1	+	+	+	+	+	+	+	
2	+	+	+	+	+	—	—	
3	+	+	+	—	—	—	—	
5	+	+	—	—	—	—	—	

Tabelle 3

Sublimat im Suspensionsversuch mit Staphylokokken.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,01	+	+	+	+	+	+	—	
0,05	+	+	+	+	+	—	—	
0,1	+	+	+	—	—	—	—	
0,5	+	+	—	—	—	—	—	
1	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 4

Notwendige Desinfektionszeit bei bestimmter Konzentration.

Desinfiziens:	0,01	0,05	0,1	0,25	0,5	1	2	3	5	%
Carbolsäure	+	+	+	+	+	+	12	7,5	3	Einwir-
Dysentulin	+	+	+	+	15	12	5	3	3	kungs-
Sublimat	15	12	7,5	7,5	5	—	—	—	—	zeit

+ = Wachstum; — = kein Wachstum.

Die Versuche der Tabellen 1, 2, 3 und 4 zeigen in anschaulicher Weise, daß die Desinfektionskraft des Dysentulins doppelt so groß ist wie die der Carbolsäure. Weiter ergibt sich, daß das Dysentulin von einem gewissen Konzentrationsoptimum an keine Steigerung der Desinfektionswirkung mehr verspricht. Während einer Konzentrationssteigerung um das 6-fache (von 0,5% auf 3%) einer Verbesserung der Desinfektionskraft um das 5-fache entspricht, zeigt eine weitere Erhöhung der Konzentration (von 3% auf 5%) keine wesentlich stärkere Wirkung. Demnach scheint das Konzentrationsoptimum hier bei einer 3%igen Lösung zu liegen. Auffallend ist weiterhin, daß das Sublimat schon in geringeren Konzentrationen eine stark bakterizide Kraft ausübt, die sowohl dem Dysentulin, als auch der Carbolsäure fehlen.

Tabelle 5

Dysentulin im Suspensionsversuch mit Colibazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,25	+	+	+	+	+	+	+	
0,5	+	+	+	+	+	—	—	
1	+	+	+	+	—	—	—	
2	+	—	—	—	—	—	—	
3	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 6

Carbolsäure im Suspensionsversuch mit Colibazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,25	+	+	+	+	+	+	+	
0,5	+	+	+	+	+	+	+	
1	+	+	+	+	+	+	+	
2	+	+	+	+	+	+	+	
3	+	+	—	—	—	—	—	

Tabelle 7

Sublimat im Suspensionsversuch mit Colibazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,01	+	+	+	+	—	—	—	
0,1	+	+	—	—	—	—	—	
1	—	—	—	—	—	—	—	
2	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 8

Notwendige Desinfektionszeit bei bestimmter Konzentration.

Desinfiziens:	0,01	0,1	0,25	0,5	1	2	3	%	
Carbolsäure	+	+	+	+	15	10	5	Einwirkungs-	
Dysentulin	+	+	+	12	10	3	—	zeit	
Sublimat	10	5	3	—	—	—	—		

Die Tabellen 5, 6, 7 und 8 zeigen, daß die Coli-Bazillen sich im Vergleich zu den Staphylokokken der Einwirkung der Desinfektionsmittel weniger widerstandsfähig erhalten haben. Bei gleichen Konzentrationen liegen hier die Abtötungszeiten viel niedriger. In Bezug auf das Dysentulin sind hier die gleichen Beobachtungen zu machen; es genügte auch hier eine halb so starke Konzentration, um den gleichen Effekt wie bei der Carbolsäure zu erzielen.

Tabelle 9

Dysentulin im Suspensionsversuch mit Typhusbazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,25	+	+	+	+	+	—	—	
0,5	+	+	+	+	—	—	—	
1	+	—	—	—	—	—	—	
2	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 10

Carbolsäure im Suspensionsversuch mit Typhusbazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,25	+	+	+	+	+	+	+	
0,5	+	+	+	+	+	+	—	
1	+	+	+	—	—	—	—	
2	+	+	—	—	—	—	—	
3	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 11

Sublimat im Suspensionsversuch mit Typhusbazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,01	+	+	+	+	+	—	—	
0,05	+	+	+	—	—	—	—	
0,1	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 12

Notwendige Desinfektionszeit bei bestimmter Konzentration.

Desinfiziens:	0,01	0,05	0,1	0,25	0,5	1	2	3	%
Carbolsäure	+	+	+	+	15	7,5	5	—	
Dysentulin	+	+	+	12	10	3	—	—	
Sublimat	12	7,5	—	—	—	—	—	—	

Die Tabellen 9, 10, 11 und 12 zeigen, daß das Dysentulin auf die Typhuskeime eine spezifischere Kraft entfaltet, als auf die Staphylokokken und Colibazillen. Es wirkt hier schon in verhältnismäßig niedrigen Konzentrationen gut bakterizid. Dem Wirkungswert zwischen Carbolsäure und Dysentulin entspricht auch hier das Verhältnis von 1 : 2 für Dysentulin. Als letzter Versuch aus der Gruppe der vegetativen Bakterien seien die Ergebnisse mit Diphtheriebazillen angeführt.

Tabelle 13

Dysentulin im Suspensionsversuch mit Diphtheriebazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,1	+	+	+	+	+	—	—	
0,25	+	+	+	—	—	—	—	
0,5	+	—	—	—	—	—	—	
1	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 14

Carbolsäure im Suspensionsversuch mit Diphtheriebazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,1	+	+	+	+	+	+	+	
0,25	+	+	+	+	+	+	—	
0,5	+	+	+	+	—	—	—	
1	+	+	—	—	—	—	—	
2	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 15

Sublimat im Suspensionsversuch mit Diphtheriebazillen.

%	1	3	5	7,5	10	12	15	Minuten
0,01	+	+	+	+	+	+	+	
0,05	+	+	+	+	—	—	—	
0,1	+	+	—	—	—	—	—	
0,5	—	—	—	—	—	—	—	
1	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 16

Notwendige Desinfektionszeit bei bestimmter Konzentration.

Desinfiziens:	0,01	0,05	0,1	0,25	0,5	1	2 %	
Carbolsäure	+	+	+	15	10	5	—	Einwirkungszeit
Dysentulin	+	+	15	7,5	3	—	—	
Sublimat	+	10	5	3	—	—	—	

Laut den Tabellen 13, 14, 15 und 16 zeigt sich ebenfalls hier das Dysentulin von besonders guter Desinfektionskraft. Die Steigerung der Spezifität für Diphtheriebazillen ist beim Dysentulin eine viel bedeutendere hier als bei der Carbolsäure und auch beim Sublimat. Schon verhältnismäßig geringe Konzentrationen genügen, um bei Diphtheriebazillen völlige Keimfreiheit zu erzielen.

An Hand der Rideal-Walker Methode ist uns ein Verfahren gegeben, eine vergleichsweise Bestimmung des Wirkungswertes eines Desinfiziens mit der Carbolsäure als Maßstab durchzuführen. Der Carbolsäurekoeffizient nach Rideal-Walker wird gewonnen, indem man die keimtötende Konzentration des zur Untersuchung stehenden Mittels durch die in derselben Zeit wirkende Phenolkonzentration dividiert. Mit Hilfe dieses Carbolsäurekoeffizienten soll zusammenfassend jetzt eine Übersicht gegeben werden, wie das Dysentulin auf die untersuchten Bakterienarten seine desinfizierenden Eigenschaften entfaltet.

Tabelle 17

Zur Desinfektion notwendige Konzentrationen bei gleicher Einwirkungszeit.

Gemeinsame Desinfektionszeit 7,5 Min.	Staphylokokken	Coli	Typhus	Diphtherie
Carbolsäure =	5 %	3 %	1 %	1 %
Dysentulin =	3 %	2 %	0,5 %	0,25 %
Carbolsäurekoeffizient:	1,5	1,6	3	4

Die Tabelle 18 illustriert einmal den Abfall der Resistenz der einzelnen Bakterienarten, die ihren Ausdruck findet in den abnehmenden Konzentrationsstärken sowohl der Carbolsäure wie des Dysentulins und beweist damit, daß die gefundenen Werte für die Dysentulinwirkung keine zufälligen sein können, weil eben der Konzentrationsabfall auch auf der Seite der Carbolsäure vorhanden

ist. Die Staphylokokken zeigen sich hier als Vertreter einer recht erheblichen Resistenz, die Colibazillen von mittlerer und die Typhus- und Diphtheriekeime von nur schwacher Resistenz, ein Umstand, der bei Desinfektionsprüfungen anderer Autoren in der Literatur viel Erwähnung findet, und der damit die Richtigkeit dieser Untersuchungen weiter unter Beweis stellt. Ferner veranschaulicht die Tabelle 18 den speziellen Wirkungswert des Dysentulins an Hand der Carbolsäurekoeffizienten. Hiernach wirkt also bei gleicher Desinfektionszeit z. B.: 0,25%-iges Dysentulin so gut wie 1%-ige Carbolsäure auf Diphtheriebazillen völlig keimtötend. Die Desinfektionskraft des Dysentulins ist demnach für jeden Fall eine vierfach stärkere und wird deshalb mit dem Carbolsäurekoeffizienten 4 bezeichnet.

Suspensionsversuche mit sporentragenden Bakterien.

Als nächste Gruppe sollen in der Hauptsache anaerob wachsende Bakterien mit den genannten Desinfektionsmittel untersucht werden. Die Art ihres Wachstums machte zunächst einige Änderungen in der Versuchsanordnung notwendig. Die anaerob wachsenden Testkeime wurden, um zu einer guten Vorkultur zu kommen, auf Traubenzuckerblutagarplatten unter anaeroben Bedingungen gezüchtet. Die Beimpfung der keimhaltigen Desinfektionslösung wurde hier nicht in gewöhnlicher Bouillon vorgenommen, sondern es wurde zu diesem Zwecke eine Leberbouillon verwandt. Diese mit infektiösem Material beschickte Leberbouillon wurde zur guten Nachkultur 48 Stunden bei 37° Cel. in den Anaerobiertopf gelegt und nach dieser Zeit auf Wachstum untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuche führen zu folgenden Tabellen:

Tabelle 19

Gasbrandbazillus

im Suspensionsversuch mit Dysentulin, Carbolsäure, Sublimat.

	Dysentulin			Carbolsäure			Sublimat		
Desinfiziens:	1%	3%	5%	1%	3%	5%	0,1%	1%	3%
Abtötungszeit in Minuten	50	25	20	+	180	120	35	15	15

Gesamtbeobachtungszeit 180 Minuten; + = Wachstum.

Tabelle 20

Rauschbrandbazillus

	Dysentulin			Carbolsäure			Sublimat		
Desinfiziens:	1%	3%	5%	1%	3%	5%	0,1%	1%	3%
Abtötungszeit in Minuten	+	50	35	+	+	150	35	20	10

Tabelle 21

Bazillus des Malignen Oedems.

	Dysentulin			Carbolsäure			Sublimat		
Desinfiziens:	1%	3%	5%	1%	3%	5%	0,1%	1%	3%
Abtötungszeit in Minuten	35	25	15	+	150	90	20	10	5

Die Tabellen 19, 20, 21 zeigen, daß sich sporentragende Bakterien gegen chemische Einflüsse viel resistenter verhalten. Auf sie einwirkende Desinfektionsmittel schädigen sie erst nach längerer Einwirkungszeit. Aus diesem Grunde liegen auch hier die Einwirkungszeiten und die Konzentrationen wesentlich höher, um eine völlige Desinfektion zu erreichen, als wir sie bei der vegetativen Zelle kennengelernt haben. Auffallend bei diesen Untersuchungen ist das geringe Keimtötungsvermögen der Carbolsäure auf die sporentragenden Bakterien. Es wirkt das Dysentulin in Bezug auf die Carbolsäure 4—6 mal stärker, und in Bezug auf das Sublimat kommt dem Dysentulin allerdings eine 3 mal schwächere Desinfektionskraft zu.

Tabelle 22

Sporentragender Heubazillus.

	Dysentulin			Carbolsäure			Sublimat		
Desinfiziens:	1%	2%	5%	1%	2%	5%	0,1%	1%	2%
Abtötungszeit in Minuten	50	40	20	+	145	80	15	5	—

Die Tabelle 22 schließt sich in ihren Resultaten den Desinfektionsversuchen bei den Anaerobiern ziemlich genau an. Das Dysentulin zeigt sich auch hier als ein vierfach so starkes Desinfiziens wie die Carbolsäure.

Die Keimträgermethode.

Nach diesen Untersuchungen an einem reichhaltigen Bakterienmaterial im Suspensionsversuch soll nun, um das Bild der verschiedensten Desinfektionswirkungen zu vervollständigen, eine weitere Methode der Prüfungstechnik zur Anwendung kommen, nämlich die Keimträgermethode. Durch diese Versuchsanordnung werden zum Unterschied von Suspensionsverfahren bessere Verhältnisse geschaffen, die der praktischen Desinfektion näher kommen; denn krankheitserregende Keime finden sich nur ausnahmsweise suspendiert. Wo bei der Desinfektion Chemikalien zur Anwendung kommen, sind die abzutötenden Keime meistens an Flächen, also an Keimträgern z. B. an Wäsche, Wunden, Fußböden, Körperteilen, Gebrauchsgegenständen usw. Demgemäß sind die Ergebnisse der Keimträgermethode für die praktische Desinfektion viel bedeutungsvoller.

Eigene Versuche.

In der Vorkultur wurde zunächst die Züchtung eines geeigneten Testmaterials vorgenommen. Dabei wurden zunächst aus dem Eiter eines Patienten, der an Osteomyelitis erkrankt war, Staphylokokken unter den optimalsten Bedingungen gezüchtet. Das Testmaterial wurde täglich frisch überimpft, und für alle Versuche nur gut hämolytische Staphylokokken verwandt. Die Versuchsanordnung sei nunmehr kurz beschrieben. Es wurde eine Bakterienaufschwemmung in 1 cbcm physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Zu dem Zwecke wurden 5 Oesen der Kultur entnommen und fein in der Lösung zerrieben. Auf diese Weise wurde eine Suspension geschaffen, die stets die gleiche Dichte aufwies. Mit einem Tropfen = 0,1 cbcm dieser Aufschwemmung wurden daraufhin sterile Leinen- und Mulläppchen von je 1 qcm Größe einzeln durchtränkt. Diese keimhaltigen Testmaterialien wurden dann 12 Stunden in den Exsiccator gegeben und über Chlorcalzium getrocknet. Die auf diese Weise präparierten Läppchen wurden dann in die verschieden konzentrierten Desinfektionslösungen gelegt und nach aus den Tabellen ersichtlichen Zeiten in Bouillonröhrchen getan, nachdem sie zuvor in physiologischer Kochsalzlösung gründlich von dem ihnen anhaftenden Desinfiziens befreit worden waren. Die Bouillonkulturen mit diesen keimhaltigen Läppchen wanderten dann 48 Stunden bei 37° Cel. in den Brutschrank. War nach dieser

Zeit eine sichtbare Trübung der Bouillon eingetreten, so konnte mit Sicherheit auf Wachstum geschlossen werden. An Hand der nun folgenden Tabellen sei der Wirkungsgrad der verschiedenen Desinfektionsmittel illustriert.

Tabelle 23

Leinenläppchen im Keimträgerversuch mit Staphylokokken.

	Dysentulin %					Carbolsäure %				Sublimat %		
Desinfiziens:	0,5	1	2	3	5	0,5	1	2	5	0,01	0,1	1
Abtötungszeit in Minuten	60	35	20	15	15	+	45	30	20	45	30	20

Gesamtbeobachtungszeit = 60 Minuten.

Tabelle 24

Mulläppchen im Keimträgerversuch mit Staphylokokken.

	Dysentulin %					Carbolsäure %				Sublimat %		
Desinfiziens:	0,5	1	2	3	5	0,5	1	2	5	0,01	0,1	1
Abtötungszeit in Minuten	50	30	15	10	10	60	35	25	15	35	20	10

Bei der Betrachtung der Tabellen 23 und 24 wird als erstes auffallen, daß sich bei der Keimträgermethode trotz gleicher Keimart und gleichen Versuchsbedingungen andere Resultate ergeben wie bei der Suspensionsmethode, bei der der gleiche Versuch mit Staphylokokken gemacht wurde. Die Ursache liegt allerdings nur daran, daß bei der Suspensionsmethode eine viel schnellere und intensivere Schädigung der Keime zu erwarten ist, weil die in der desinfizierenden Flüssigkeit suspendierten Keime viel schutzloser dem Desinfektionsmittel ausgesetzt sind. Infolgedessen liegen da die Desinfektionszeiten wesentlich niedriger. Bei der Keimträgermethode dagegen ist eine viel langsamere Wirkung des Desinfiziens zu erwarten, weil hier die Fasern des Stoffes dem Eindringen des Desinfektionsmittels einen viel größeren Widerstand entgegensetzen. Weiter ist aus den Tabellen 23 und 24 ersichtlich, daß die Mulläppchen dem Eindringen des Desinfiziens geringeren Widerstand geleistet haben, und somit hier die Abtötungszeiten niedriger liegen als bei dem Leinenläppchen, wo offenbar die derbere und festere Struktur des Leinens die Schuld an der höheren Desinfektionszeit haben dürfte. Wie verhalten sich nun die verschiedenen Konzen-

trationen in Bezug auf die Abtötung der Staphylokokken. Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß beispielsweise beim Dysentulin von einem gewissen Konzentrationsoptimum an keine entsprechende Verbesserung der Wirkung mehr erzielt wird (z. B. 3 %iges und 5 %iges Dysentulin töten beide Staphylokokken in 15 Minuten ab). Es ist dies eine Tatsache, die schon im Suspensionsversuch festgestellt wurde, wo auch das Konzentrationsoptimum bei einer 3 %igen Lösung lag. Um die Wirkungsbeziehungen zwischen Dysentulin und Carbolsäure klar vor Augen zu haben, möge die folgende Tabelle dienen.

Tabelle 25

Leinen-Läppchen.

Desinfektionszeit 20 Minuten		Staphylokokken
Carbolsäure %	=	5 %
Dysentulin %	=	2 %
Carbolsäurekoeffizient:		2,5

Tabelle 26

Mull-Läppchen.

Desinfektionszeit 15 Minuten		Staphylokokken
Carbolsäure %	=	5 %
Dysentulin %	=	2 %
Carbolsäurekoeffizient:		2,5

An Hand der Tabellen 25 und 26 ist es möglich, bei einer bestimmten Desinfektionszeit die ertorderliche Konzentration des Desinfiziens zu studieren. Es ergibt sich auch hier das relativ gleiche Verhältnis von Carbolsäure zu Dysentulin. Es wirkt auch hier das Dysentulin doppelt so stark wie die Carbolsäure (siehe die Koeffizienten).

Desinfektionsversuche mit Amöben.

Nachdem das Dysentulin bisher nur auf seine bakterizide Kraft geprüft worden ist, soll es nunmehr in seiner Eigenschaft als Spezifikum gegen Amöben-Ruhr an einer Gruppe von Protozoen untersucht werden. Zweck dieser Versuche soll sein, festzustellen,

ob einmal das Dysentulin auf Protozoen überhaupt wirkt, und ob es auf Protozoen spezifischer wirkt als auf die untersuchten Bakterien. Zu diesen Versuchen wurden Kulturen von sogenannten „wilden" apathogenen Formen der Amöben benutzt, wie sie im Faeces und Darm der Menschen und Tiere dauernd anzutreffen und weiter aus Stroh, Heu und Moos-Infus zu züchten sind. Die Anlage einer Amöben-Kultur bereitet gewisse Schwierigkeiten, die eine spezielle Versuchsanordnung notwendig macht. Die Amöben zeigen neben beschränkter Vitalität auch eine sehr geringe Wachstums- und Vermehrungstendenz. Aus diesem Grunde bediente ich mich eines speziellen Nährbodens, wie ihn schon Michaelis angewandt hat. Dieser besteht aus: 20 Teilen Agar, 100 Teilen Rindfleischbouillon, 900 Teilen aqua destillata, schwach alkalisch. Als Nahrungsbakterien wurden Coiibazillen verwandt und zwar in der Weise, daß die Colibazillen in mehreren ganz feinen Strichen radiär auf die Nährböden aufgeimpft wurden. Nachdem diese so beimpften Nährböden 12 Stunden im Brutschrank vorgebrütet waren, gab ich einige Tropfen einer Amöbensuspension auf die Mitte der Platte und zog die amöbenhaltige Flüssigkeit längs der Colistriche aus. Daraufhin wurden diese Nährböden mehrere Tage in den Brutschrank gegeben. Nach dieser Zeit fanden sich dann reichlich Amöben längs der verschiedenen Colistriche. Diese amöbenhaltigen Nährböden wurden nun mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, und diese so gewonnene Amöbensuspension auf frische Nährböden übertragen, die nun nicht vorher mit Colibazillen beimpft waren. Da ja durch die Abschwemmung der Platten reichlich Nahrungsbakterien mit der Flüssigkeit übertragen wurden, wurde auf diese Weise verhindert, daß die Nahrungsbakterien alles überwucherten und die Amöbenkulturen immer unreiner wurden.

Für die Desinfektionsversuche wurde nun eine besonders an Amöben reiche Platte abgeschwemmt, und auf diese Weise die für die folgenden Versuche notwendige Suspension geschaffen. Durch mikroskopische Untersuchungen der Suspension wurde diese jeweils auf eine genügende Dichte kontrolliert. Von dieser amöbenhaltigen Suspension wurde ein ccm in das entsprechende Desinfiziens gegeben, und bei verschiedenen Zeiten und Konzentrationen Kontrolle über die Desinfektionswirkung geführt. Diese amöbenhaltige Desinfektionslösung wurde daraufhin zentrifugiert, und die Desinfektionslösung bis zum Amöbenbodensatz abpipettiert. Letzterer wurde dann mit Kochsalzlösung ausgewaschen, um die Reste des Des-

infiziens zu beseitigen, abermals zentrifugiert, um dann nach diesem Prozeß auf die speziellen Nährböden überimpft zu werden. Die Ergebnisse dieser Versuche zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 27

Dysentulin	%	0,01	0,1	0,5	1	2	3	5 %
	5	+	+	+	+	+	(+—)	(+—)
	10	+	+	+	+	(+—)	(+—)	(+—)
	20	+	+	+	+	(+—)	—	(+—)
	30	+	+	+	+	(+—)	(+—)	—
Minuten	40	+	+	+	+	(+—)	—	—
	50	+	+	(+—)	(+—)	(+—)	—	—
	60	+	+	(+—)	(+—	—	—	—
	90	+	+	(+—)	(+—)	—	—	—
	120	(+—)	(+—)	(+—)	—	—	—	—
3 Stunden		(+—)	(+—)	—	—	—	—	—
12 Stunden		(+—)	—	—	—	—	—	—
24 Stunden		(+—)	—	—	—	—	—	—

+ = Wachstum; (+—) = geringes Wachstum;
— = kein Wachstum.

Wie die Tabelle 27 zeigt, ergab sich bei 24 stündiger Desinfektion einer 0,01 %igen Dysentulin-Lösung keine völlige Amöbenfreiheit. Wie die mikroskopische Untersuchung der Nährböden ergab, war wohl eine deutliche Verminderung in der Zahl der Amöben zu beobachten, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß die Amöben durch die lange Einwirkungszeit in der Dysentulinlösung eine Schädigung ihrer biologischen Funktionen erlitten hatten, sodaß ihre Teilungsfähigheit verloren ging. Dagegen ergab sich bei einer 0,1 %igen Lösung in 12 Stunden völlige Amöbenfreiheit der Nährböden, während dagegen nach 3 Stunden noch Amöben in vereinzelter Zahl gefunden wurden. Bei diesen mit Dysentulin behandelten Amöben besonders bei Anwendung höherer Konzentrationen konnte ich häufig degenerative Veränderungen feststellen. Die sonst schön runden Formen der Amöben waren geschrumpft, andere wiederum wiesen eine ungewöhnliche Größe auf und zeigten kaum mehr eine Kernstruktur, die vór ihrer Behandlung mit Dysentulin eine sehr ausgeprägte war. Ferner konnte man häufig vergrößerte Vakuolen im Protoplasma wahrnehmen. Eine weitere Beobachtung war noch zu machen, daß, je länger das Dysentulin

auf die Amöbenkulturen wirkte, um so schwieriger gelang die Ueberimpfung auf frische Nährböden. Die anfangs vorhandenen Amöben starben auf den Kulturen langsam aus, anscheinend weil ein wichtiger Teil ihrer Zellfunktion geschädigt war, und ihre Vermehrung demzufolge ausblieb. Alle diese Erscheinungen wurden auf den Kulturen gemacht, die in der Tabelle mit (+—) bezeichnet sind. Wenn daher bei Anwendung niedriger Konzentrationen der Desinfektionserfolg erst bei einer längeren Einwirkungszeit ein vollständiger wird, so ist trotzdem eigentlich der Zweck der Desinfektion nicht eine Sterilisation, sondern nur ein Unschädlichmachen der Keime schon zu einem früheren Zeitpunkt erreicht, wo die degenerativen Veränderungen an der Amöbenzelle beginnen und ihr langsames Aussterben bedingen. Auf Grund dieser Untersuchungen kann daher gesagt werden, daß das Dysentulin schon in niedrigen Konzentrationen einen erheblichen Desinfektionserfolg hat, dagegen haben höher konzentrierte Dysentulinlösungen auf Amöben gleich guten Effekt wie auf die Bakterien.

Zusammenfassung.

An Hand meiner Versuche, die natürlich aus schon dargelegten Gründen nur eine beschränkte Gültigkeit haben, hat sich das Dysentulin:

I. als ein vorzüglich bakterizides Mittel ergeben. Sowohl im Suspensionsversuch mit vegetativen und sporentragenden aerob, wie anaerob wachsenden Bakterien hat es sich einem bekannten Desinfektionsmittel der Carbolsäure 2,4 und 6fach in seiner Desinfektionskraft überlegen gezeigt. Spezielle Wirkungen besonders bei niedrig konzentrierten Dysentulinlösungen hat es bei seiner Einwirkung auf Typhuskeime und im besonderen auf Diphtheriebazillen gebracht. Die sehr resistenten und gegen chemische Einflüsse besonders widerstandsfähigen sporentragenden Bakterien vermochte das Dysentulin in fast gleich erfolgreicher Weise wie das Sublimat zu beeinflussen; ein Umstand, der für die Desinfektionsgüte des Präparates spricht, da das Sublimat ein bekannt stark wirkendes Desinfiziens ist. Für die Desinfektionskraft des Yatrens fand Keßler, daß sie der Carbolsäure gleichzusetzen sei. Meine Untersuchungen über das Dysentulin führten zu einem weit besseren Ergebnis.

II. Die Desinfektionsversuche an apathogenen Amöben haben für das Dysentulin ebenfalls zu einem guten Resultat geführt. Wenn auch keine spezifisch bessere Wirkung des Dysentulins auf die Amöben festzustellen war, so vermochte doch die Dysentulinlösung die gleich guten Desinfektionserfolge wie auf die Bakterien zu bewirken. Sogar niedrige Konzentrationen ergaben bei entsprechender Desinfektionszeit gute Ergebnisse. Diese Untersuchungen erfahren noch eine Unterstützung durch die schon erwähnten Versuche von Koifoid und Wagner, die feststellten, daß schon eine 0,1 %ige Yatrenlösung die Histolytica-Kulturen in 24 Stunden abtötet. Das gleiche Ergebnis konnte ich durch meine Untersuchungen feststellen.

III. Da sich ferner das Dysentulin als ein Mittel von fehlender Toxizität erwiesen, da es nicht die Schleimhäute reizt und keinerlei ätzende, eiweißfällende Eigenschaften hat, und hohe Temperaturen, ohne sich zu zersetzen, verträgt, dürfte die Anwendung des Dysentulins als Klysma bei Amöbendysenterie, als Gurgelwasser bei Anginen und Diphtherie, und als desinfizierender Umschlag bei Wunden und Entzündungen, ohne Gefahr für den Patienten angebracht und für eine erfolgreiche Therapie nützlich sein.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. K. W. Jötten für die Ueberlassung des Themas meinen Dank auszusprechen.

Ebenfalls möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. H. Reploh für die zahlreichen Hinweise und Anregungen meinen Dank versichern.

Literaturverzeichnis.

Grasberger: Die Desinfektion in Theorie und Praxis. Verlag Hirzel, Leipzig 1913, S. 59, 92, 83, 142.

Laubenheimer: Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel, Habilitationsschrift, Verlag Urban-Schwarzenberg, Berlin 1909, S. 6—15.

Fischer: Die Behandlung infektiöser Darmerkrankungen mit Yatren 105 Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene 1928, Bd. 32, S. 197.

Ellinger und Adler: Ueber chemische Darmdesinfektion. Münchener Medizinische Wochenschrift. Jahrg. 1917, Nr. 17. S. 560.

Koifoid-Wagner: Studies on the effekts of certain drugs upon Entamoeba dysenteriae in vitro. Univ. Kalifornia Publ. Zool. Nov. 1925 Nr. 6, S. 755. Referat aus Schiffs- und Tropenhygiene 1928, Bd. 32, S. 206.

Keßler: Ueber das Verhalten des Yatrens im Organismus. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene 1925, Bd. 29, S. 380.

Kolle-Kraus-Uhlenhut: Handbuch der pathagonen Mikroorganismen: Spezialnährböden für Amöben. Verlag Urban Schwarzenberg, Jena 1929. Dritte Auflage, Bd. 9, S. 1032.

Castex-Mariano: Ueber die Amöbiasis des Menschen. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene 1926, Bd. 30, S. 309.

Vogel: Ueber Kulturen der Ruhramöben und deren Beeinflussung durch Yatren. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene 1927, Bd. 31, S. 74.

Arendt: Ueber die Einwirkung des Yatrens auf verschiedene Bakterien. Inaug. Diss. Hannover 1922.

Hailer: Weyls Handbuch der Hygiene: Die Desinfektion. Verlag Barth, Leipzig 1922. Zweite Auflage, Bd. 8, S. 1367, 1094, 938, 861—966.

Hartmann-Schilling: Die pathogenen Protozoen. Verlag Springer Berlin 1917, S. 137.

Schürmann: Gotschlichs Handbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden: Methoden zur Prüfung und Begutachtung der Desinfektion. Verlag Fischer Jena 1929, Bd. 3, S. 629.

Lebenslauf.

Am 14. Juli 1910 wurde ich, Hanns Hardt, als Sohn des Kaufmanns Ernst Hardt und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Busse zu Köln geboren. Nachdem ich an dem Realgymnasium zu Cloppenburg/Oldenburg das Zeugnis der Reife am 19. März 1931 erhalten hatte, studierte ich in München und Münster Zahnheilkunde, wo ich im Juli 1933 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Am 15. Mai 1935 bestand ich in Münster das zahnärztliche Staatsexamen.